

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
11. Januar 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/03325 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation?: **H04B 7/00** JÄGER, Ralf [DE/DE]; Herzog-Otto-Strasse 10, 83308 Trostberg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/06084**

(74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, 81679 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. Juni 2000 (29.06.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

Veröffentlicht:

(30) Angaben zur Priorität:  
199 29 995.1 30. Juni 1999 (30.06.1999) DE  
09/491,662 27. Januar 2000 (27.01.2000) US

— *Ohne internationales Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SKW TROSTBERG AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Dr.-Albert-Frank-Strasse 32, 83308 Trostberg (DE).

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PISCHEL, Ivo [DE/DE]; Sonnenleite 6a, 83308 Trostberg (DE). HOLLAND, Helen, Louise [GB/GB]; 8 North Street, Holywell Green, Halifax, West Yorkshire HX4 9AX (GB). SCHWARTZ, Brigitta [DE/DE]; Raiffeisenstrasse 8, 84556 Kastl (DE). HUBER, Andrea [DE/US]; 1550 Terrell Mill Road, Apt. 15 c, Marietta, GA 30067 (US).

(54) Title: USE OF CREATINE AND/OR CREATINE DERIVATIVES FOR TREATING FEELINGS OF ILL-HEALTH IN WOMEN

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON KREATIN UND/ODER KREATIN-DERIVATEN ZUR BEHANDLUNG VON BEFINDLICHKEITSSTÖRUNGEN BEI FRAUEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of creatine and/or creatine derivatives for treating feelings of ill-health such as PMS or dysmenorrhoea in women. According to the invention, especially the creatine monohydrate, the pyruvates, ascorbates and  $\alpha$ -ketoglutarates of creatine which represent creatine derivatives are used in preferred daily doses of 0.1 to 20 g/d for prophylaxis or in the form of a therapeutic agent. The invention also relates to the use of creatine or its derivatives as admixture in a pyruvate, ascorbate or  $\alpha$ -ketoglutarate. The inventive creatine or its corresponding derivatives are not limited to a certain mode of administration and are therefore especially suitable for many symptoms of the feeling of ill-health of women.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird die Verwendung von Kreatin und/oder Kreatin-Derivaten zur Behandlung von Befindlichkeitsstörungen bei Frauen wie PMS oder Dysmenorrhoe, wobei insbesondere das Kreatin-monohydrat, -pyruvate, -ascorbate und  $\alpha$ -Ketoglutarat als Kreatin-Derivate in bevorzugten Tagesdosen von 0,1 bis 20 g/d für die Prophylaxe oder in Form eines Therapeutikums eingesetzt werden. Vorgesehen ist ebenfalls, das Kreatin oder dessen Derivate als Mischungen mit einem Pyruvat, Ascorbat oder  $\alpha$ -Ketoglutarat zu verwenden, wobei das Kreatin oder dessen entsprechende Derivate nicht auf eine bestimmte Verabreichungsform beschränkt sind, was sie zusätzlich für viele Symptome der weiblichen Befindlichkeitsstörungen geeignet macht.

**WO 01/03325 A2**

**Verwendung von Kreatin und/oder Kreatin-Derivaten zur Behandlung von Befindlichkeitsstörungen bei Frauen**

5

**Beschreibung**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Kreatin und/oder Kreatin-Derivaten zur Behandlung von Befindlichkeitsstörungen bei Frauen.

10

Frauen leiden unabhängig von ihrem Alter insbesondere in den Industrieländern vielfach unter nicht eindeutig diagnostizierbaren und dadurch nur sehr schwer behandelbaren Befindlichkeitsstörungen, denen zudem keine umschriebenen Ursachen zugeordnet werden können und die deshalb als typische Frauenleiden gelten.

Das sog. Prämenstruale Syndrom (PMS) bspw. ist charakterisiert durch körperliche und psychische Beeinträchtigungen von individuell unterschiedlicher Intensität, die ca. 7 bis 10 Tage vor der 20 Menstruationsblutung eintreten und mit ihrem Beginn verschwinden. Nach Schätzungen von Fachärzten sind ca. 40 % aller Frauen zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr vom PMS betroffen. Typische Symptome des PMS sind schmerzhafte Spannungen und Schwellungen der Brust, Völlegefühl und Verdauungsbeschwerden, Kopf- und Rückenschmerzen, Hautveränderungen 25 und Hitzewallungen, Gewichtszunahme und Gelenkschwellungen. Die Frauen erleben sich als nervös und reizbar, aggressiv oder depressiv und sind insgesamt anfälliger für bereits vorhandene Grundstimmungen. Die Ursachen des PMS sind noch immer weitgehend unklar.

30 Derzeit wird das PMS variabel mit nur mäßigem Erfolg therapiert. U. a. werden Diuretika, Hormonpräparate oder Tranquillizer zusammen mit speziellen Diäten zur Behandlung herangezogen.

- 2 -

Ein weiteres typisches und zyklisches Frauenleiden ist die Dysmenorrhoe, eine schmerzhafte Form der Regelblutung, bei der es sich nicht um organbedingte, sondern um funktionelle oder essentielle Blutungsstörungen handelt, welche auf hormonale Störungen, Dystonie oder idiopathische Ursachen zurückzuführen sind. Die Dysmenorrhoe, die auch oft mit wehenartigen Schmerzen einhergeht, wird häufig begleitet von Allgemeinsymptomen wie Kopfschmerz, Übelkeit, Irritabilität und allgemeinen Unlustgefühlen.

10 Typisch weibliche Befindlichkeitsstörungen sind auch Beschwerden des Klimakteriums, die sowohl während der Prämenopause als auch besonders in der Postmenopause auftreten. Zu den klimakterischen Beschwerden zählen vor allem vegetative und psychische Störungen wie Hitzewallungen, Kälteschauer, Schweißausbrüche, Schwindel, aber auch Herzklopfen und pektanginöse Beschwerden, Schlaflosigkeit, Angstgefühle, eine Abnahme der Leistungsfähigkeit, Vergeßlichkeit, Antriebsschwäche, Stimmungslabilität, Depressionen und eine erhöhte Reizbarkeit.

20 Hinzuzurechnen ist diesem Formenkreis auch das oft erwähnte Menopausensyndrom oder vegetativ-klimakterische Syndrom. Zu beachten ist hierbei die in der Menopause vorkommende typische Trias aus Hitzewallungen, Schwindel und Schweißausbrüchen, die auch bereits in der Prämenopause auftreten kann und vor allem mit der operativen Kastration jüngerer Frauen einhergeht. Beim Menopausensyndrom treten neben den neurovegetativen Beschwerden auch psychonervöse Störungen auf, wie Reizbarkeit, Lustlosigkeit, Leistungsabfall, Schlafstörungen usw., sowie somatische Irritationen in Form einer Atrophie der Genitalorgane und Mammae, einer Adipositas oder Osteoporose.

25 30 Den typischen Frauenleiden ist auch die Wetterföhligkeit (Meteoropathie) hinzuzurechnen, also eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft auf die Veränderungen atmosphärischer Einflüsse wie Luftdruck, Temperatur,

- 3 -

Feuchtigkeit bzw. auf besondere Klimasituationen. Ziel einer Behandlung sind dabei besonders Konzentrationsstörungen, Stimmungslabilität, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerz sowie Angstzustände. Im Zusammenhang mit der Wetterföhligkeit steht auch eine 5 spezielle Form, die sog. Föhnkrankheit, die sich durch Reizbarkeit, Übelkeit, Kopfschmerz (Föhnkopfschmerz), rasche Ermüdung und allgemeine Unlust auszeichnet.

Mit den zyklischen Leiden geht bei vielen Frauen auch Migräne einher. Bei 10 den Migräneformen handelt es sich um anfallartige, oft pulsierende Kopfschmerzen, die wiederholt und meist halbseitig auftreten (Hemikranie), in den frühen Morgenstunden beginnen und Stunden bis Tage andauern können. Die Migräne wird oft von vegetativen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, Licht- und Lärmscheu, visuellen Symptomen oder neurologischen 15 Ausfällen begleitet. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich eine Vasokonstriktion der Hirngefäße. Auslösende Faktoren können psychische Belastungen, Klimaeinflüsse, Genußmittel oder Medikamente sein. Als behandelbare Formen kommen alle Klassen gemäß der Internationalen Headache Society (1988) in Frage, wie Migräne mit und ohne Aura, Migräne 20 mit typischer Aura, Migräne mit prolongierter Aura, familiäre hemiplegische Migräne, Basilarismigräne, Migräneaura ohne Kopfschmerz, Migräne mit akutem Aurabeginn, ophthalmoplegische Migräne und retinale Migräne; diskutiert werden auch periodische Syndrome in der Kindheit als mögliche 25 Vorläufer oder Begleiterscheinungen einer Migräne, wie gutartiger paroxysmaler Schwindel in der Kindheit, alternierende Hemiplegie in der Kindheit, Migränekomplikationen, Status migraenosus, migränöser Infarkt und migräneartige Störungen, die nicht die obigen Kriterien erfüllen.

Spannungskopfschmerz, auch essentieller Kopfschmerz, psychogener 30 Kopfschmerz oder Muskelkontraktionskopfschmerz genannt, eine häufige, episodisch oder chronisch auftretende Kopfschmerzform, die oft in Kombination mit Migräne auftritt, ist ebenfalls gehäuft dem typisch

- 4 -

weiblichen Formenkreis hinzuzurechnen. Empfunden wird er als beidseitiger, vom Hinterkopf zur Stirn oder in die Schultern ausstrahlender, dumpf drückender Kopfschmerz, der mit vermehrter Anspannung der Kopf- und Nackenmuskulatur einhergeht.

5

Von Frauen wird auch oft eine Supplementation gewünscht, die einen regulierenden Effekt auf den Schlaf/Wachrhythmus ausübt, der zu einem tieferen, erholsameren Schlaf in der Nacht ohne Schlaflosigkeit und Schlafstörung (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen) führt. Das 10 morgentliche Erwachen sollte dann nicht von Schlaftrunkenheit beeinträchtigt sein und der Wachrhythmus frei von Antriebslosigkeit und negativen Gefühls- und Gemütsstimmungen sein. Auch das chronische Müdigkeitssyndrom ("chronic fatigue disease"), ein z. T. endemisch auftretendes, umstrittenes Krankheitsbild mit über Monate bestehender 15 körperlicher und geistiger Leistungsschwäche, überhöhtem Schlafbedürfnis und evtl. Kopf- und Muskelschmerzen, Schwindel und Parästhesien ist ein typisches Frauenleiden.

Zu berücksichtigen ist auch die Obstipation, die bekanntermaßen besonders 20 bei Frauen zu Problemen führt. Schließlich leiden vermehrt Frauen unter Hautkrankheiten und insbesondere Akne, die durch verschiedene Erkrankungen der Talgdrüsenfollikel, wie durch Sekretionsstörungen, Verhorngungsstörungen, nachfolgende Entzündungen und Vernarbungen gekennzeichnet ist, sowie vielfach unter einer gestörten Wundheilung.

25

Typische Befindlichkeitsstörungen von Frauen sind also, wie beschrieben, sehr formenreich und bislang noch sehr unzureichend therapierbar, was die Verabreichung eines Therapeutikums mit breitem Wirkungsspektrum bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen wünschenswert erscheinen lässt.

30

Aus den genannten Gründen einer nur sehr schwer gezielt durchführbaren Therapie hat sich deshalb insgesamt die Aufgabe gestellt, ein Mittel zur

- 5 -

Behandlung von Befindlichkeitsstörungen bei Frauen bereitzustellen, das gut resorbierbar und physiologisch gut verträglich ist und das keine Nebenwirkungen entwickelt.

5    Gelöst wurde diese Aufgabe durch die Verwendung von Kreatin und/oder Kreatin-Derivaten. Kreatin-Derivate sind Verbindungen, die Kreatin, Kreatinsalze oder unter physiologischen Bedingungen zu Kreatin oder Kreatinsalzen umsetzbare Verbindungen enthalten.

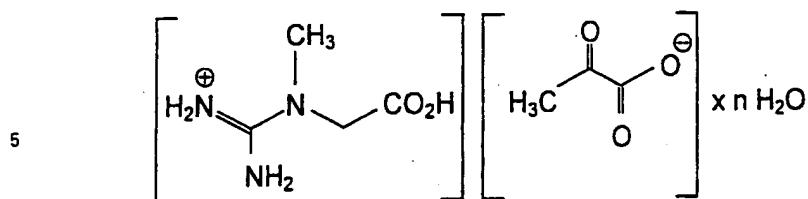
10    Überraschenderweise ergeben sich nach der Verwendung von Kreatin und/oder Kreatin-Derivaten bei Frauen, die unter den typischen Symptomen von Befindlichkeitsstörungen leiden, deutliche Besserungen bis hin zum vollständigen Verschwinden der bekannten Symptome. Dies war bei der Vielzahl der möglichen Störungen nicht vorhersehbar, wobei von den 15    therapierten Frauen insbesondere die deutliche Verbesserung der Stimmungs- sowie der Gemütslage als positiv empfunden wurde.

Als geeignet zur Linderung der weiblichen Befindlichkeitsstörungen haben sich gemäß vorliegender Erfindung z.B. Kreatin und Hydrate davon, 20    insbesondere das Kreatin-Monohydrat, und physiologisch verträgliche Kreatinsalze von anorganischen und organischen Säuren, insbesondere Kreatin-pyruvate, Kreatin-ascorbates sowie Kreatin- $\alpha$ -ketoglutarate erwiesen, wobei erfindungsgemäß eine bevorzugte Tagesdosis von 0,1 bis 20 g und 25    insbesondere von 1 bis 7 g/d verabreicht werden soll.

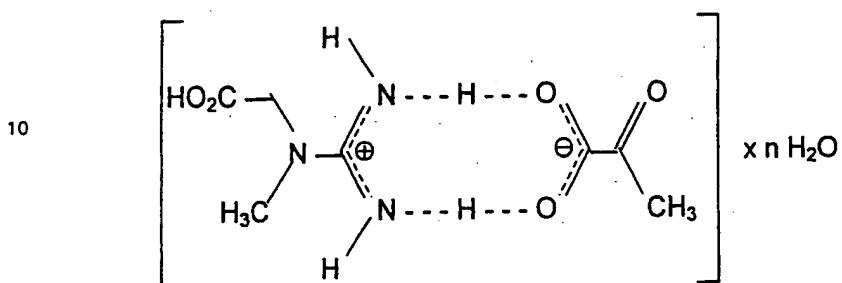
25    Ein Verfahren zur Herstellung von hochreinem Kreatin oder Kreatin-Monohydrat ist in US 5,719, 319 beschrieben.

Hochreines Kreatin-pyruvat bspw. lässt sich durch die Formeln I oder II 30    beschreiben, wobei der Kristallwassergehalt n vorzugsweise 0 bis 2 ist. Kreatin-pyruvate und Verfahren zu ihrer Herstellung sind in WO 98/28263 und USSN 08/893,423 beschrieben.

- 6 -



Formel I



Formel II

15

In den kristallwasserhaltigen Kreatin-pyruvaten kann das Anion auch in der 2,2-Dihydroxy-Form vorliegen.

20

Das Kreatin-pyruvat der Formeln I und II enthält das Kreatin-Kation und das entsprechende Anion bzw. das 2,2-Dihydroxypyruvat im Molverhältnis 1 : 1 oder annähernd im Molverhältnis 1 : 1.

25

Auch das Kreatin-ascorbat enthält das Kreatin-Kation und das entsprechende Anion vorzugsweise im Molverhältnis 1:1 oder annähernd 1:1. Kreatin-ascorbate und Verfahren zu ihrer Herstellung sind in WO 98/38183 und US 5,863,939 beschrieben.

30

Dabei ist es gemäß vorliegender Erfindung auch möglich, das Kreatin(-monohydrat) und/oder die Kreatin-Derivate in Mischungen mit Pyruvaten, Ascorbaten und  $\alpha$ -Ketoglutaraten einzusetzen, an die lediglich

der Anspruch zu stellen ist, daß deren jeweilige Kationen physiologisch gut verträglich sind. Bevorzugt eingesetzt werden hierbei die entsprechenden Natrium- und Calciumsalze. Calciumpyruvate und Verfahren zu ihrer Herstellung sind in WO 99/02479 und USSN 08/955,838 beschrieben.

5

Die Erfindung sieht desweiteren vor, die Verabreichung insbesondere in Form eines Therapeutikums durchzuführen oder aber zur Prophylaxe der Befindlichkeitsstörungen heranzuziehen, wobei zwar generell alle Applikationsformen, insbesondere orale, topische und dermale Applikationsformen in Frage kommen, Verabreichungsformen wie Pulver, 10 Tabletten, Dragees, Pastillen, Cremes, Pasten und flüssige Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung aber besonders geeignet sind. Die verabreichten Präparate können neben Kreatin und/oder Kreatin-Derivaten gegebenenfalls weitere physiologisch verträgliche Bestandteile enthalten, 15 wie etwa Träger, z.B. Wasser, wässrige Puffer und/oder lipophile Träger, Absorptions- und Penetrationverbesserer, Füllstoffe, Aromastoffe etc. und Substanzen, die die Herstellung von Retardformen ermöglichen. Weiterhin können die Präparate gegebenenfalls auch zusätzliche pharmazeutische Wirkstoffe enthalten, wie Diuretika (z.B. Hydrochlorothiazide), Kontrazeptiva 20 (z.B. Progesterone), Progestin, GRH-Agonisten, Tranquillizer (z.B. Benzodiazepine), Vitamine (z.B. B-Komplex, Pyridoxine), sog. Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (z.B. Fluxetin, Sertraline) sowie Schmerzmittel, wie z.B. Prostaglandin-Synthetase-Inhibitoren (Ibuprofen, Naproxen, Mefenamsäure), 25 Salicylate, Acetylsalicylsäure oder Acetaminophen (Paracetamol).

25

Ebenso breit wie die Verabreichungsformen sind auch die Indikationsgebiete bei den typisch weiblichen Befindlichkeitsstörungen. So können das Kreatin bzw. dessen Derivate allein oder in Mischungen gemäß vorliegender Erfindung bei Erscheinungsformen des Prämenstrualen Syndroms (PMS), bei 30 Dysmenorrhoe, während des Klimakteriums, bei Wetterföhligkeit (Meteoropathie), bei Migräne, Spannungskopfschmerz, Obstipation, bei

- 8 -

Hautstörungen und Hauterkrankungen, Schlaflosigkeit und Schlafstörungen sowie während des Seniums verwendet werden.

Die Erfindung sieht ebenfalls die Verwendung von Kreatin und/oder einem 5 seiner beanspruchten Derivate zum Zwecke der Vermehrung der Muskelmasse und zur Steigerung der Körperkraft, zur Unterstützung der Wundheilung, zur Gemütsaufhellung und Senkung des Blutdruckes sowie zur Verringerung der Körperfettmasse vor.

10 Insgesamt stellt die vorliegende Erfindung somit einen wichtigen Fortschritt bei der Behandlung typischer Befindlichkeitsstörungen bei Frauen dar.

Mit Hilfe der nachfolgenden Fallbeispiele soll die erfinderische Leistung dokumentiert werden.

15

#### Beispiele

##### Beispiel 1:

Eine 35jährige Frau (B. S.) beobachtete nach Supplementierung von Kreatin-pyruvat in Dosen von 3 bis 8 g/d eine vollständige Regulierung der 20 Verdauung und Darmtätigkeit, nachdem sie seit 15 Jahren an Darmträgheit und Obstipation mit Stuhlverhalten bis zu 5 Tagen litt. Des Weiteren bewirkte die gleiche Dosierung eine bemerkenswerte Minderung von Akne und Symptomen von Hautunreinheit. Als auffallend bemerkte die Frau eine 25 Verminderung der abendlichen Müdigkeit und morgendlichen Schlafrunkenheit, was sie auf einen erholsameren und tieferen Schlaf durch die Supplementierung zurückführte. Bemerkenswert war auch die beschleunigte Wundheilung nach einer chirurgischen Korrektur einer Fraktur, die auch dem behandelnden Arzt auffiel.

30

Beispiel 2:

Eine 30jährige Frau (A. H.), die seit Jahren an einer durch Hitze, körperliche oder psychische Anstrengung provozierbaren Migräne litt, konnte durch die Einnahme von täglich 1,5 g Kreatin-monohydrat Migräneanfälle auch unter 5 extremen Bedingungen vorbeugen. Unter Supplementierung von Kreatin-pyruvat verlief die ansonsten schmerzhafte Menstruation beschwerdefrei.

Beispiel 3:

10 Eine 31jährige Frau (H. H.), die seit Jahren unter PMS und Dysmenorrhoe litt, verspürte bei einer Dosierung von 2 bis 5 g Kreatin-ascorbat täglich eine deutliche Minderung der PMS-Beschwerden und eine allgemein aufgehellt Stimmung. Ihre Menstruationen, die ansonsten als Dysmenorrhoe sehr 15 schmerhaft waren, verliefen nahezu schmerzfrei. Bemerkt wurde auch das Fehlen von Wassereinlagerungen im Hautgewebe, die üblicherweise mit allgemeinen Spannungsgefühlen einhergingen. Als positiver Nebeneffekt wurde ein Schrumpfen von Fettpolstern, aber auch eine Zunahme von 20 Muskelmasse und eine Kraftzunahme beobachtet.

Beispiel 4:

20 Eine 73jährige Frau (F. B.) in der Postmenopause, die 4 Jahre an Depressionen, Antriebslosigkeit und körperlicher Schwäche litt, erfuhr durch eine Supplementierung von Kreatin-ascorbat (1 bis 4 g/d) eine Gemütsaufhellung verbunden mit einem unerwarteten Antriebsschub und einer Kraftsteigerung, was auch von ihren Angehörigen bemerkt wurde.

25

Beispiel 5:

Eine 38jährige Frau (J. R.), die seit Jahren unter PMS und 30 Menstruationsstörungen litt, verspürte bei einer Dosierung von 2 bis 5 g Kreatin-pyruvat täglich eine Minderung der PMS-Beschwerden und eine allgemein aufgehellt Stimmung. Ihre ansonsten schmerzhafte Menstruation verliefen schmerzfrei. Bemerkt wurde auch eine deutliche und anhaltende Anhebung der Gemüts- und Stimmungslage sowie als positiver Nebeneffekt

- 10 -

eine Zunahme von Muskelmasse und Kraft. Sportliche Leistungen waren niemals mit Muskelkater verbunden.

Beispiel 6:

5 Eine 80jährige Frau (F. M.), die seit Jahren an Depressionen, Antriebslosigkeit und körperlicher Schwäche litt, erfuhr durch eine Supplementierung von Kreatin-monohydrat (1 bis 5 g/d) eine Gemütsaufhellung, verbunden mit einem unerwarteten Antriebsschub und einer Kraftsteigerung, was von ihr selbst, aber auch von ihren Angehörigen 10 deutlich bemerkt wurde. Des Weiteren wurde ihr Blutdruck, der bis zur Supplementierung stark hyperton war (systolisch bis 270), durch Kreatin-monohydrat und bei gleichzeitiger Antihypertonikum-Gabe auf RR dia70-sys130 normalisiert.

15 Beispiel 7:

Eine 25jährige Frau (M. M.), die seit Jahren unter PMS litt, verspürte bei einer mittleren Dosierung von 5 g/d Kreatin-pyruvat eine vollständige Linderung der körperlichen Beschwerden. Schmerzhafte Spannungen und Schwellungen der Brust sowie Unterleibsschmerzen traten unter 20 Supplementierung nicht mehr auf.

- 11 -

### **Ansprüche**

5

1. Verfahren zur Herstellung eines Mittels für die Behandlung von  
Befindlichkeitsstörungen bei Frauen,  
dadurch gekennzeichnet,

10 daß das Mittel eine Wirksubstanz ausgewählt aus Kreatin, Kreatin-  
Derivaten und Kombinationen davon in einer die  
Befindlichkeitsstörungen verminderten oder beseitigenden  
Dosierung enthält.

15 2. Verfahren nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß das Mittel Kreatin-monohydrat enthält.

20 3. Verfahren nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß das Mittel Kreatin-Derivate ausgewählt aus der Gruppe Kreatin-  
pyruvate, Kreatin-ascorbate, Kreatin- $\alpha$ -ketoglutarate und Gemischen  
davon enthält.

25 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß das Mittel Kreatin und/oder Kreatin-Derivate zusammen mit  
Substanzen ausgewählt aus der Gruppe Pyruvate, Ascorbate,  $\alpha$ -  
Ketoglutarate, deren Natrium- und Calciumsalze und Mischungen  
davon enthält.

30

- 12 -

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß die Wirksubstanz zur Verabreichung in Tagesdosen von 0,1 bis  
20 g/d, insbesondere in Tagesdosen von 1 bis 7 g/d, vorgesehen ist.
10. 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 5 zur Herstellung eines  
Mittels für die Prophylaxe von Befindlichkeitsstörungen.
15. 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 5 zur Herstellung eines  
Mittels für die Therapie von Befindlichkeitsstörungen.
20. 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 7,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß die Verabreichung in Form von Pulvern, Tabletten, Dragees,  
Pastillen, Cremes, Pasten oder flüssigen Zubereitungen erfolgt.
25. 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 8,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß die Befindlichkeitsstörungen ausgewählt werden aus  
Erscheinungsformen des Prämenstrualen Syndroms (PMS),  
Dysmenorrhoe, Befindlichkeitsstörungen während des Klimakteriums,  
Wetterföhligkeit (Meteorophathie), Migräne, Spannungskopf-  
schmerz, Obstipation, Hautstörungen und Hauterkrankungen,  
Schlaflosigkeit und Schlafstörungen sowie Befindlichkeitsstörungen  
während des Seniums.
30. 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 8 zur Vermehrung der  
Muskelmasse und Kraftsteigerung, zur Unterstützung der  
Wundheilung, Gemütsaufhellung und Senkung des Blutdruckes sowie  
zur Verringerung der Körperfettmasse.